

## **Hea kliiniline ravi viljatusravis – ESHRE põhimõttekirj**

### **EKSEKUTIIVNE KOKKUVÕTE**

Viljatuse levik suureneb arenenud maailmas. Raseduse edasilükkamine, suurem ülekaalususe levik ja seksuaalsel teel levivad haigused soodustavad kõik seda probleemi. Seda trendi on tunnistanud Euroopa Parlament, KES kutsus 2008. aasta veebruaris liikmesriike üles "TAGAMA paaride õigust viljatusravi üldisele ligipääsule". Selle tulemusena kasvab vajadus meditsiinilisele abile viljastumishäirete tõttu.

ESHRE on Euroopa ametiasutusena professionaalidele viljastumismeditsiinis ja bioloogias oma liikme kaudu kogu aeg püüdnud pakkuda lastetutele paaridele parimat lahendust nende viljatusprobleemidele, kindlustades samaaegselt, et nad ei peaks võtma mittevajalikke riske või osalema tulemusetus ravis. ESHRE on arvamusel, et viljatusravi peab põhinema tasakaalustatud valikul nii efektiivsuse kui ka ohutuse osas vastavalt parimatele olemasolevatele tõenditele. ESHRE toetab täiendusi meditsiinilises ja laboripraktikas ning julgustab oma hariduslike tegevuste ja koolituste kaudu kõrgekvaliteedilist meditsiinilist hoolt ja laboriprotseduure. ESHRE eesmärk on kirjeldada selles põhimõttekirjas hea kliinilise ravi põhimõtteid kunstlikus viljastamises tõenditele põhinevast professionaalsest perspektiivist.

Kättesaadavus on hea kliinilise ravi võtmeomadus. Tõestatud eelistega ravimoodused tuleb teha kergesti kättesaadavaks kogu Euroopas, hoolimata patsiendi sissetulekust või elukohast. Hüvitamispoliitika mõjutab viljatusravi rakendamist; hüvituse puudumine tekitab takistuse nende jaoks, kes otsivad ravi. Iseseisvad EL-i riigid peaksid võimaldama ligipääsu riiklikult kindlustatud tervishoiule, mille hulka kuuluksid ka (kuigi mitte ainult) kunstliku viljastamise tehnoloogiad nagu emakasisene viljastamine (IUI), kehaväline viljastamine (IVF) ja seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon (ICSI).

On selgunud, et 84% paaridest, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid ning kellel on regulaarne seksuaalelu, jõuavad rasestumiseni ühe aasta jooksul; veel 8% jõuavad rasestumiseni teise aasta jooksul. Seega peaks pühendunud viljakusuuringu esimene eesmärk olema kindlaks määrata need paarid, kellel suurima tõenäosusega pole vaja meditsiinilist sekkumist. Kuna soovimatu lastetus võib olla psühholoogiline probleem, tuleb võimaldada asjalikku nõustamist kõigis asjassepuutuvates meditsiinilistes, psühholoogilistes ja sotsiaalsetes küsimustes. Pakkudes paaridele kergesti mõistetavat tõenditel põhinevat teavet saab neile anda võimaluse teha teadlikke valikuid seoses nende viljakuse tuleviku ja raviga, mida nad tahavad saada.

Paaride puhul, kellel avastatakse uuringute käigus mõni probleem, ei ole täiendav viivitus õigustatud ning neile tuleb pakkuda ravi. See võib hõlmata nõuandeid seoses elustiilimuutuste, söömisharjumuste, suitsetamise ja stressirikka tööga. See võib hõlmata ka meditsiinilist ravi medikamentidega, ovulatsiooni esilekutsumist, operatsiooni, viljastamist, IVF-i, ICSI ning munaraku või sperma doonorlust (vahel pärast külmutamist).

Minevikus kaasnesid viljatusravi moodsate tehnoloogiatega kõrged riskid: munasarja ülestimuleerimise sündroom, veresoonte trombid, (suurearvuline) mitmikrasedus, kirurgilised komplikatsioonid. ESHRE-s stimuleeris vastutus kõrgekvaliteedilise patsiendi ravi eest arendama leebid lähenemisi kehavälises viljastamises, julgustama valikulist ühe embrüo siirdamist, arendama paremaid külmutamisprogramme ning hülgamma agressiivseid kirurgilisi protseduure minimaalselt sekkuva kirurgia kasuks.

Kindlustamaks nii kvaliteedi kui ka kvantiteedi korralikku jälgimist viljatusravis on oluline, et ESHRE välja toodud põhimõtetele vastavad iga-aastased raportid seoses raviiviside, efektiivsuse, ohutuse ja riskidega, avaldatakse.

ESHRE üldine eesmärk peaks olema koos patsiendiorganisatsioonide ja EL'i poliitikutega saavutada pühendunud vastutustundlik ravi lastetutele paaridele koos üldise ligipääsuga viljatusravile.

## **SISSEJUHATUS**

Hoolimata rahvusvahelistest üleskutsetest ennetavate meetmete rakendamiseks ning olemasolevast ligipääsust sobivale ravile on viljatus endiselt arenenud maailmas suur probleem (Ühendatud Rahvad 1994). Viljatuse suurenenud leviku põhjusteks viimastel aastatel võivad osaliselt olla sellised elustiilitegurid nagu ülekaalulisus ja suitsetamine ning seksuaalsel teel levivate haiguste (nagu klamüüdia) suur esinemissagedus. Lisaks sellele on esimese raseduse edasilükkamine arenenud maailmas üha tavalisem (Euroopa Ühenduste Komisjon 2005, Euroopa Ühenduste Komisjon 2006); see võib samuti viia munasarja vananemise ja sellega seotud viljatuseeni.

Probleemid, millega mõned inimesed kokku puutuvad seoses sobiva nõustamise ja ravi ligipääsetavusega, on samuti leidnud hiljuti tunnustamist Euroopa Parlamendi poolt, kes ütles 21. veebruaril 2008 heaks kiidetud resolutsioonis, et ta "kutsub seetõttu liikmesriike üles tagama paaride õigust viljatusravi üldisele ligipääsule" (Euroopa Parlament 2008).

Kokkuvõttes viitavad ja reageerivad nad progressiivsele kasvule vajaduses viljatusravi tehnoloogiatega (ART) ravimise järele (ESHRE AIM andmed).

Euroopa asutusena professionaalidele viljatusravi meditsiinis ja bioloogias, püüab ESHRE kindlustada seda, et patsiendid kõikjal Euroopas saaksid parimat võimalikku ravi ning ei peaks silmitsi seisma mittevajalike riskidega. See tähendab, et pakutavad raviviisid peavad põhinema parimatel võimalikel tõenditel efektiivsuse ja ohutuse osas. ESHRE ülesanne on ka toetada parandusi meditsiinipraktika valdkonnas ning soodustada kliiniliste, kirurgiliste ja laboratoorsete protseduuride ohutust ja kvaliteeti. ESHRE peab põhialuseks seda, et viljatusravi meditsiini ja bioloogia professionaalidel peab olema õigus ära kasutada kogu gameetide ja embrüote bioloogilist potentsiaali. Sellel taustal peab ESHRE oluliseks seda, et riigi otsuses toetada viljatusravi ning rahalistes ja reguleerivates strateegiates, mis mõjutavad pakutava teenuse kvaliteeti, valitseks kooskõla.

Selle dokumendi eesmärk on kirjeldada hea kliinilise ravi põhimõtteid viljatusravi valitud valdkondades tõenditest lähtuvast professionaalsest perspektiivist. Viljatusravi väga olulised valdkonnad, nende hulgas kirurgia, probleemid siirdamise ning varase raseduse ajal on sellest dokumendist meelega välja jäetud.

## **KÄTTESAADAVUS**

Viljatusravi võimaldamise põhialuseks on see, et erinevad raviviisid peavad olema kergesti kättesaadavad. Täiendavalt näitavad praegused tõendid seda, et hüvituspoliitika võib oluliselt mõjutada viljatusravi meetmete kättesaadavust ja kasutamist ning et meditsiinilise hüvitise puudumine takistab viljatusravi kasutamist. Selleks, et võimaldada head viljatusravi, peavad iseseisvad riigid võimaldama ligipääsu riiklikult rahastatud viljatusravile realistlikul, ajakohasel ja pühendunud viisil. Kõik riigid peaks saama kinnitada, et nad võimaldavad riiklikke programme mahus, mis on vastavuses reaalse viljatusravi vajadusega, ning ilma ooteajata, millel on negatiivne mõju eduprotsendile.

## **VILJATUSPROBLEEMIDE UURIMINE**

Inimesed, kes on mures oma viljakuse pärast, peaks teada saama, et kuskil 84% üldrahvastiku paaridest jõuab raseduseni ühe aasta jooksul, kui nad ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid ning elavad regulaarset seksuaalelu. Lisaks sellele tuleb neid teavitada sellest, et naise viljakus väheneb aastate jooksul. Naisi ja mehi tuleks samuti teavitada alkoholi, suitsetamise ning kehakaalu (ülekaalu ja alakaalu) võimalikust negatiivsest mõjust viljakusele ning eelnev hool peaks keskenduma ravi ja raseduse riskide hindamisele igal eraldi juhtumil. Paaridele, kes pole jõudnud raseduseni aasta jooksul hoolimata regulaarsest kaitsevahenditeta seksuaalelust, tuleks pakkuda täiendavaid kliinilisi uuringuid, nende hulgas seemnevedeliku analüüsi ja ovulatsiooni hindamist.

Ovulatsioonihäiretele viitavate märkide puhul tuleks pakkuda sobivat hormonaalset uuringut. Seemnevedeliku uurimine tuleks teostada vastavalt WHO ja ESHRE soovitudele. Täiendavaid teste, ka kliinilist androloogilist uuringut, soovitatakse siis, kui leitakse anomaaliaid.

Seemnevedeliku analüüsi ja ovulatsiooni hindamise tulemused peaksid olema teada enne munajuhade avatuse testimist. Naistele, kelle puhul kahtlustatakse mitme erineva häire esinemist, tuleks pakkuda laparoskoopiat, nii et kõiki munajuha- ja teisi vaagnapatoloogiaid saaks uurida ja ravida üheaegselt. Munasarjasid saab hinnata vaginaalse ultraheliga. Mõnedel juhtudel võib olla näidustatud hüsteroskoopia.

Toetudes uuringu tulemustele peaks iga paar saama teavet, mis hõlmab nende hinnangulist spontaanse raseduse võimalust ja nende raseduse võimalust pärast erinevate ravimeetmete rakendamist. Seda teavet tuleb pakkuda viisil, mis on kättesaadav erivajadustega inimestele, nagu inimestele, kellel on füüsilised, kognitiivsed ja sensoorsed puuded, ning neile, kes ei oska kohaliku keelt.

## **TEAVE JA NÕUSTAMINE**

Patsientidel peab olema võimalus teha teadlike otsuseid nende hooldamise ja ravi kohta tõenditel põhineva teabe alusel. Neid otsuseid tuleb tunnistada kui otsustamisprotsessi lahutamatu osa. Sõnalisele teabele tuleks lisada kirjalikult ja/või audio-visuaalselt materjal, milles on ära toodud ka teave teiste võimaluste nagu näiteks adopteerimise kohta. Lisada tuleb ka viljakuse toetusgruppide kontaktandmed.

Kuna tahtmatu lastetus võib olla psühholoogiline tõrge, tuleb pakkuda nõustamist, mis käsitleb kõiki asjaga seotud meditsiinilisi, psühholoogilisi ja sotsiaalseid küsimusi. Nõustamine peaks olema iga keskuse programmi lahutamatu osa ning seda peaksid pakkuma meedikud, õed ja/või professionaalsed nõustajad.

Nõustamist tuleks pakkuda uuringute ja ravi eel, ajal ning järel sõltumata nende protseduuride tulemustest ning patsiente tuleb teavitada sellest, et mees- ja/või naispartneri stress võib mõjutada suhteid ning omada negatiivset mõju seksuaalsusele.

## **OVULATSIOONI ESILEKUTSUMINE**

Ovulatsiooni esilekutsumise eesmärk on taastada viljakus naistel, kellel ei esine ovulatsiooni. Seda tuleks pakkuda arvestades teiste teguritega nagu meest puudutavad või vaagnategurid, kaalu- või söömishäired, stress või liigne trenn. Seetõttu tuleb teostada vähemalt üks partneri seemnevedeliku analüüs enne ovulatsiooni esilekutsumise pakkumist ning munajuha avatust tuleb sobivalt kontrollida vastavalt kliinilisele haigusloole.

Kui pole probleeme vaagna- või munajuhatervisega, on sobiv teha kolm tsüklit ovulatsiooni esilekutsumist enne munajuha avatuse kontrollimist.

Ovulatsioonihäirete puhul pakutakse ravi vastavalt etioloogiale:

1. Madala või kõrge kehakaaluindeksiga naistele pakutakse kõigepealt nõustamist söömisharjumuste või stressi kohta. See on samuti oluline nende jaoks, kes kannatavad polütsüstiliste munasarjade sündroomi all ning kelle puhul võib ovulatsioon taastuda pärast kaalu langetamist.
2. Klomifeentsitraat jääb esmaseks meditsiiniliseks ravivahendiks ning seda võib anda kuni 12 kuud. Patsiente tuleks teavitada väikesest mitmikraseduse riskist. Ovulatsioonita naistele, kellel on polütsüstiliste munasarjade sündroom ja kelle kehakaaluindeks on  $>25$  ning kes ei reageeri ainult klomifeentsitraadile, võib täiendavalt pakkuda metformiini.
3. Gonadotropiini teraapia on sobiv naistele, kellel ei teki anti-estrogeni teraapia (klomifeentsitraadi) tulemusena ovulatsiooni või ei õnnestu rasestuda või kellel on hüpotaalamuse rike või väärtalitlus. Viimase grupi jaoks sobib samuti pulseeriv LHRH ravi ning üldiselt kujutab see endast väiksemat mitmikraseduse riski. Sellest hoolimata peaks igal keskusel, mis teostab ovulatsiooni

- esilekutsumist gonadotropiinidega, olema seadmestik regulaarse ultraheliuuringu jaoks ja asjatundlikkus selliste tsüklite jälgimisel.
4. Hüperprolaktineemiaga naistele tuleks pakkuda ravi dopamiini agonistidega nagu bromokriptiin või carbegoline pärast kilpnäärme funktsioneerimise kontrollimist ja kõigi võimalike anomaaliatega korrigeerimist.

### **EMAKASISENE VILJASTAMINE**

Kuigi emakasisene viljastamine kujutab endast "leebet" kunstliku viljastamise protseduuri, tuleb see läbi viia hoolikalt vastavalt kindlatele kriteeriumitele. Enne emakasisese viljastamise teostamist tuleb kontrollida nii munajuhade avatust kui ka seemnevedelikku.

Kirjanduses ollakse üldiselt nõus, et eduvõimalused on paremad pärast kerget munasarjade stimuleerimist ja maksimaalselt kahe või kolme folliikuli valmimist. Igal juhul tuleb tsüklit jälgida ultraheliga ja hormonaalse analüüsiga; kui küpsenud on üle kolme folliikuli, tuleks katse katkestada. Kuigi samaaegne munasarjade stimuleerimise kasutamine võib suurendada raseduste suhtarvu, võib see toimuda mitmikraseduste suure võimaluse arvel.

Enamik rasedusi ilmneb esimese kuue tsükli jooksul. Igal juhul ei tohiks katsete arv ületada üheksat tsüklit. Emakasisese viljastamise programmi kestuse hindamisel tuleb arvestada naise vanust, kindlustamaks vajadusel üleviimist keerukamate ravimeetodite peale.

### **KEHAVÄLINE VILJASTAMINE**

Kahepoolne munajuhade läbilaskvuse puudumine on absoluutne kehavälise viljastamise näidustus. Teiste näidustuste hulka kuuluvad kaheldav munajuhade avatus, endometriosis, tagasihoidlik muutus seemnevedeliku omadustes, seletamatu viljatus või mitme eelneva tsükli jooksul ebaõnnestunud ovulatsiooni esilekutsumine või emakasisene viljastamine. Kehavälist viljastamist tuleks pakkuda eelkõige ravimeetodina naistele, kes on vanemas emaks saamise eas, sõltumata viljatuse põhjustest. Tavalist kehavälist viljastamist ei tohiks soovitada tõsiste seemnevedeliku anomaaliatega korral või pärast mitmeid varasemaid ebaõnnestunud viljastamiskatseid.

### **SEEMNERAKU INTRATSÜTOPLASMAATILINE INJEKTSIOON**

Seemneraku intratsütoplasmaatilist injektsiooni tuleks kaaluda tõsiste seemnevedeliku anomaaliatega korral või pärast ebaõnnestunud viljastamiste haigusliku tavapäraste kehavälise viljastamise katsetega. Tuleb rõhutada seda, et seemneraku intratsütoplasmaatiline injektsioon ei kujuta endast parimat ravivõimalust selliste naistepatoloogiate puhul nagu nõrk munasarjade reaktsioon või varasemate siirdamiste ebaõnnestumine.

## **KÜLMUTAMINE**

Arvestades seda, et tavaliselt saadakse kehavälise viljastamise/ seemneraku intratsütoplasmaatilise injektsiooni ravimeetodi käigus üleliigseid embrüosid, peaks embrüote külmutatult säilitamist kasutama rutiinselt viljatusravi lahutamatu osana. Eduka külmutatult säilitamise programmi rajamine suurendab kumulatiivse elussünni suhtarvu ning muudab ühe embrüo siirdamise veelgi efektiivsemaks võimaluseks. Suurema valikulise ühe embrüo siirdamise tsüklite arvuga leidub rohkem hea kvaliteediga embrüoid külmutatult säilitamiseks. Külmutatult säilitamine mitte ainult ei võimalda paaril tulevikus neid embrüoid kasutada, vaid võib olla ka kasulik munasarjade ülestimuleerimise ohtude vältimisel.

## **MITMIKRASEDUSED**

Kõige tavalisem kunstliku viljastamise komplikatsioon on mitmikrasedus. Emade haigestumine ja suremus mitmikraseduste korral on oluliselt suurem võrreles üksikrasedustega. Kaksikuid seostatakse suurema hulga perinataalsete komplikatsioonidega. Vastsündinute neuroloogiliste probleemide, nende hulgas tserebraalparalüüsi risk on kõrgem kui üksiklaste puhul. Kaksikrasedusi peetakse üha rohkem kunstliku viljastamise tõsiseks komplikatsiooniks paari, vastsündinu ja ühiskonna jaoks.

Mitmiksündide arvu langust saab reguleerida ainult siirataivate embrüote hulga vähendamisega. Seda piiravat embrüo siirdamise poliitikat võib pidada ainsaks vahendiks rohkete mitmikraseduste likvideerimiseks. Kuigi kahe embrüo siirdamine on vältinud kolmikrasedust, moodustavad kaksikrasedused endiselt enam kui 25% sünnitustest pärast kahe varases staadiumis embrüo siirdamist või enam kui 35%, kui siiratakse kaks blastotsüsti.

## **ÜHE EMBRÜO SIIRDAMISE POLIITIKA**

Ühe embrüo siirdamist valitud patsientidegrupi puhul soovitatakse ainsa efektiivse meetmena kaksikraseduste määra alandamiseks. Ühe hea kvaliteediga embrüo siirdamine vähemalt kahest võimalikust võib oluliselt vähendada kaksikraseduste määra. Valikulise ühe embrüo siirdamise rakendamine on võimalik ainult kombinatsioonis kõrgekvaliteediliste laborite ja heade külmutamisprogrammidega.

Juhtnõõrid selleks, millised patsiendid on sobivad valikulise ühe embrüo siirdamise jaoks, peaks sisaldama naise vanust, varasemate kunstliku viljastamise/seemneraku intratsütoplasmaatilise injektsiooni tsüklite arvu ja embrüo kvaliteeti.

Uuemad jälgivad uuringud viitavad suhteliselt viletsatele tulemustele juhtudel, kui kasutada sai ainult ühte embrüot, ning headele tulemustele, kui siirdamiseks valiti välja üks embrüo.

Süsteemaatiline Cochrane'i ülevaade juhuslikest uuringutest näitab elussünni võimaluste vähenemist värsketes kehavälise viljastamise/ seemneraku intratsütoplasmaatilise injektsiooni tsüklites pärast valikulist ühe embrüo siirdamist võrreldes kahe embrüo siirdamisega. Kuid ühe embrüo siirdamise kombineerimine hea kvaliteediga külmutamisprogrammi ja järgneva ühe külmutatud-sulanud embrüo asendamisega saavutab elussündide määra, mis on võrreldav kahe embrüo siirdamisega.

Kolme ja nelja embrüo siirdamist tuleks vältida.

Kahe embrüo siirdamise poliitika on praegu tavaline enamikus Euroopa maadest. Valikuline ühe embrüo siirdamine on praegu embrüo siirdamise poliitika osa (seadusandluse ja/või juhtnööride/vabatahtliku kokkuleppe kaudu) viies EL-i riigis.

## **JÄLGIMINE**

Kindlustamiseks nii kvaliteedi kui ka kvantiteedi täielikku jälgimist kunstlikus viljastamises on oluline, et iga-aastased raportid, mis on koostatud vastavalt ESHRE poolt välja toodud põhimõttele raviviiside, efektiivsuse, ohutuse ja riskide osas, avalikustatakse. Kunstliku viljastamise andmete jälgimine peaks toimuma nii eraldi kliinikute tasandil kui ka sõltumatu volitusel põhineva riikliku registrina.

Viited:

See dokument põhineb ESHRE ja NICE juhtnööridel, ESHRE monograafidel ja EIM-i raportitel.